

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

---

# Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der Allgemeinchirurgie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ralf-Detlef Goy

aus

Landeshut/Schlesien

1900

D 29

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Professor Dr. med. W. Kersten

Referent: Professor Dr. med. Th. Schricker

Korreferent : Professor Dr. med. F. P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung : 09.06.1980

*Sonderdruck aus*



# Die Medizinische Welt

This journal is regularly listed in  
Current Contents

20/81  
Stuttgart, 15. Mai 1981

**Schriftleitung:**

**Prof. Dr. E. Volhard, Prof. Dr. Dr. h. c. H. G. Lasch, Prof. Dr. Dr. h. c. P. Matis, Dr. F. Knüchel**

## **Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der Allgemeinchirurgie**

**J. Scheele, K. Th. Schricker, R. D. Goy, I. Lampe, R. Panis**

**Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg  
(Direktor: Prof. Dr. F. P. Gall)**



**F. K. Schattauer Verlag · Stuttgart/New York**

**MedWelt 32: 783-788 (1981)**



# Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der Allgemeinchirurgie

J. Scheele, K. Th. Schricker, R. D. Goy, I. Lampe, R. Panis

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg  
(Direktor: Prof. Dr. F. P. Gall)

Sämtliche Techniken der Gewebevereinigung bei operativen Eingriffen stellen Hilfsmittel dar. Sie sollen den Kontakt zwischen den Wundflächen so lange aufrechterhalten, bis eine neue gewebliche Verbindung hergestellt ist. Von zentraler Bedeutung in der Initialphase dieser reparativen Wundheilungsvorgänge ist das Fibrin: es stabilisiert die zunächst durch Thrombozyten bewirkte Hämostase, führt zu einem vorläufigen Wundverschluß mit Aufbau einer Infektionsbarriere und induziert durch Förderung eines gerichteten Fibroblastenwachstums die bindegewebige Abheilung. Erste Versuche, diese Eigenschaften zur Blutstillung und Gewebeklebung zu nutzen, wurden um 1940 unternommen. Erfolgreiche Anwendungen wurden jedoch erst möglich, als Anfang der 70er Jahre durch Entwicklung moderner Plasmafraktionierungsverfahren und -anreicherungstechniken die Reindarstellung einzelner Gerinnungsfaktoren, insbesondere des Fibrinogens, in genügend hoher Konzentration und Menge gelang. Für eine verantwortungsbewußte Anwendung dieser Methode waren einerseits experimentelle und klinische Erprobungen unter dem Blickwinkel verschiedenartiger operationstechnischer Problemstellungen, andererseits die kritische Untersuchung eventueller Risiken erforderlich. Am vordringlichsten erschien hierbei die Frage, ob die Applikation dieses aus menschlichem Plasma gewonnenen Präparates das Risiko einer postoperativen Hepatitisinfektion bzw. -erkrankung erhöht.

In den vergangenen Jahren hat sich die lokale Applikation eines aus Humanplasma gewonnenen Fibrinogenkonzentrates, die »Fibrinklebung«, in verschiedenen Gebieten der operativen Medizin bewährt (1, 9, 11, 12, 17–22, 26, 27, 29). Die vorliegende Untersuchung sollte klären, ob die breite Anwendung dieser Methode bei einem allgemeinchirurgischen Patienten-

tengut Infektions- bzw. Erkrankungshäufigkeit an Virushepatitis, insbesondere vom Typ B, erhöht.

---

## Material und Methode

---

### Prinzip der Fibrinklebung

Bei der Fibrinklebung kommen folgende Substanzen zur Anwendung:

1. **Humanes Fibrinogen-Kryopräzipitat\*** mit einem durchschnittlichen Gehalt gerinnbaren Proteins von 90 mg/ml.
2. **Die Gerinnungsinduktoren Thrombin\*\*,  $\text{Ca}^{++}$  und Faktor XIII.**
3. **Fibrinolyse-Inhibitoren, in der Regel Aprotinin.**

Thrombin führt Fibrinogen durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B in Fibrinmonomer über. Dieses polymerisiert spontan zu locker über Wasserstoffbrücken vernetzten Fibrinfäden aus. Unter Einwirkung des thrombinaktivierten Faktor XIIIa, der in nicht aktivierter Form im Fibrinogen-Kryopräzipitat enthalten ist, werden zusätzlich Peptidbindungen aufgebaut und eine stabile Quervernetzung der Fibrinfäden erzeugt. Es entsteht ein zäh-elastisches Gerinnsel, das umgebenden Oberflächen durch physikalische Kräfte und chemische Bindungen anhaftet. Die Beimischung eines Fibrinolyse-Inhibitors stabilisiert die Klebung für die Dauer der bindegewebigen Abheilung (Abb. 1).

## Untersuchungsplan

Je 160 Patienten mit und ohne Anwendung des Fibrinklebers wurden während der ersten 6 postoperativen Monate hinsichtlich einer Infektion mit Hepatitis-B-Viren überwacht. Präoperativ sowie 2, 6, 12 und 24 Wochen postoperativ wurden  $\text{HB}_s\text{AG}$  und Anti- $\text{HB}_s$  radioimmunologisch\*\*\* bestimmt.

Darüber hinaus wurde jeweils ein biochemisches Profil mit dem Autoanalyser\*\*\*\* angefertigt; Transaminasen, Bilirubin und Gamma-GT wurden zusätzlich von Hand bestimmt. Alle Untersuchungen erfolgten durch das gleiche Labor. Bei laborchemischem oder radioimmunologischem Verdacht auf das Vorliegen einer Hepatitis wurden die Hausärzte hinsichtlich einer entsprechenden klinischen Symptomatik befragt.

## Patientengut

Während des Untersuchungszeitraumes verstarben 5 Patienten mit und 6 Patienten ohne Fibrinklebung. In keinem Fall hatten sich postoperativ Hinweise auf eine Hepatitis-B-

Infektion ergeben. Im folgenden werden jedoch nur die Patienten mit vollständiger Verlaufsbeobachtung berücksichtigt, also 155 Patienten mit und 154 Patienten ohne Fibrinklebung (Tab. 1).

Diese beiden Patientengruppen waren bezüglich Altersstruktur, Geschlechtsverteilung und zur Operation führender Grundkrankheit ausgeglichen. Auch hinsichtlich des operierten Organes bestand eine weitgehende Übereinstimmung; lediglich unter den Dünndarmoperationen sind Patienten ohne Fibrinkleberanwendung häufiger vertreten, da diese relativ sicheren Darmnähte nur selten Anlaß zu einer Kleberabdichtung gaben. Operationen an mehreren Abschnitten des Verdauungstraktes lagen bei 28 Patienten mit und 44 Patienten ohne Fibrinklebung vor. Dennoch zeigt die Grobaufgliederung hinsichtlich der Größe des operativen Eingriffes wiederum ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen beiden Kollektiven.

Unter kleinen Eingriffen wurden beispielsweise Pneumothoraxdrainagen, Cholezystektomien und explorative Laparotomien aufgenommen. Mittelgroße Eingriffe waren solche mit Gallenwegsrevisionen, Vagotomien und distale Magenresektionen, Eingriffe mit ausschließlichen Dünndarmresektionen oder Segmentresektionen des Dickdarms. In die Gruppe großer Operationen wurden totale Gastrektomien, ausgedehnte Kolon- oder Rektumresektionen sowie Rechtspankreasresektionen eingereiht. Rezidivoperationen lagen bei 12 Patienten mit und 10 Patienten ohne Fibrinkleberanwendung vor.

Der durchschnittliche Klinikaufenthalt war in beiden Patientengruppen vergleichbar, wobei die Schwankungsbreite innerhalb der Patienten mit Fibrinklebung etwas geringer war.

\* Tissucol®, Fibrinkleber tiefgefroren, Immuno-GmbH, Heidelberg.

\*\* Topostasin, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen.

\*\*\* Ausria® II-125 Diagnostik Kit, Ausab® Diagnostik Kit Abbott GmbH, Diagnostics div., Langen (Hessen).

\*\*\*\* SMAC, Firma Technicon.

Etwa die Hälfte der Patienten ohne und 40% der Patienten mit Fibrinklebung erhielten keine Blutkonserven. Bei den restlichen Patienten kamen durchschnittlich 5,1 bzw. 5,9 Konserven zur Anwendung. Gerinnungsfaktoren erhielten 5 Patienten ohne und 8 Patienten mit Fibrinklebung.

16 Patienten mit und 19 Patienten ohne Fibrinkleberanwendung waren bei der präoperativen Erstuntersuchung Anti-HB<sub>s</sub>-positiv. Obwohl sich nur 4 dieser Patienten an eine entsprechende Erkrankung erinnern konnten, ist bei allen von einer früher durchgemachten Hepatitis-B-Infektion auszugehen. Als Grundlage der nachfolgenden Risikoberechnungen dienen somit 139 Patienten mit und 135 Patienten ohne Fibrinkleberanwendung.

## Ergebnisse

Entscheidende Indikatoren für eine intra- oder postoperative Infektion mit Hepatitis-B-Viren waren HB<sub>s</sub>AG und Anti-HB<sub>s</sub>, die beide im Radioimmunoassay bestimmt wurden. Diese Untersuchungen ergaben bei 8 Patienten mit Fibrinklebung und 9 Patienten ohne Fibrinklebung an zumindest einem Bestimmungszeitpunkt ein pathologisches Ergebnis. Bei 3 Patienten trat ein positives HB<sub>s</sub>AG auf, zweimal 6, einmal 12 Wochen postoperativ. Bei den anderen Patienten wurden lediglich pathologische Antikörpertiter erhoben (Abb. 2).

Innerhalb dieser Gruppe von Patienten mit Anti-HB<sub>s</sub>-Konversion

Die Fibrinklebung initiiert die Endphase der plasmatischen Gerinnung in hochkonzentrierter Form

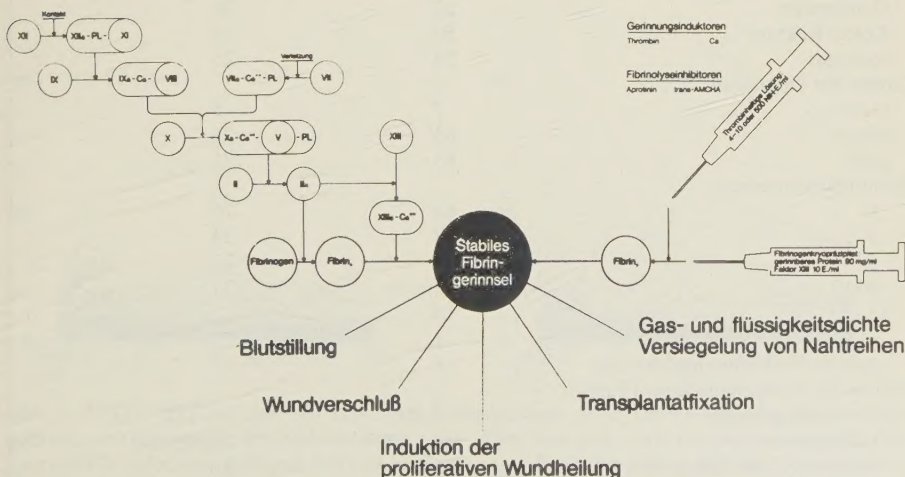


Abb. 1: Prinzip und Anwendungsmöglichkeiten der Fibrinklebung.

fanden sich simultane hepatitisverdächtige Bilirubin- und/oder Transaminasenerhöhungen bei 5 Patienten

ohne und 2 Patienten mit Fibrinklebung (Abb. 3, 5). Ein klinischer Hepatitisverdacht durch den Hausarzt wur-

**Tab. 1: Patientengut**

|                                          | Patienten mit<br>Fibrinklebung | Patienten ohne<br>Fibrinklebung |
|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Anzahl der Patienten:                    |                                |                                 |
| in die Studie aufgenommen                | 160                            | 160                             |
| verstorben                               | 5                              | 6                               |
| volle Verlaufsbeobachtung                | 155                            | 154                             |
| Lebensalter:                             |                                |                                 |
| Schwankungsbreite                        | 16-86                          | 21-79                           |
| Durchschnitt                             | 50,9 ± 16,8                    | 51,7 ± 14,7                     |
| Geschlecht:                              |                                |                                 |
| männlich : weiblich                      | 75 : 80                        | 72 : 82                         |
| Grundkrankheit:                          |                                |                                 |
| Tumor radikal                            | 54                             | 59                              |
| Tumor palliativ                          | 16                             | 12                              |
| Morbus Crohn                             | 3                              | 3                               |
| unspezifische Entzündung                 | 64                             | 65                              |
| sonstiges                                | 18                             | 15                              |
| Operiertes Organ:                        |                                |                                 |
| Ösophagus                                | 7                              | 6                               |
| Magen                                    | 48                             | 46                              |
| Dünndarm                                 | 18                             | 46                              |
| Pankreas                                 | 12                             | 14                              |
| Gallenwege                               | 22                             | 26                              |
| Kolon/Rektum                             | 50                             | 39                              |
| sonstiges                                | 24                             | 25                              |
| Größe der Operation:                     |                                |                                 |
| klein                                    | 7                              | 5                               |
| mittel                                   | 63                             | 78                              |
| groß                                     | 85                             | 71                              |
| Fremdblutkonserven:                      |                                |                                 |
| 0                                        | 64                             | 76                              |
| 1-2                                      | 28                             | 24                              |
| 3-5                                      | 26                             | 27                              |
| 6-10                                     | 22                             | 21                              |
| 11-20                                    | 14                             | 5                               |
| >20                                      | 1                              | 1                               |
| zusätzliche Gerinnungsfaktoren           | 8                              | 5                               |
| Stationäre Aufenthaltsdauer (Tage):      |                                |                                 |
| Schwankungsbreite                        | 9-73                           | 7-114                           |
| Durchschnitt                             | 20,1 ± 9,9                     | 21,5 ± 13,0                     |
| Präoperativ anti-HB <sub>s</sub> positiv | 16                             | 19                              |
| Postoperativ Hepatitis-B-Serokonversion  | 8                              | 9                               |

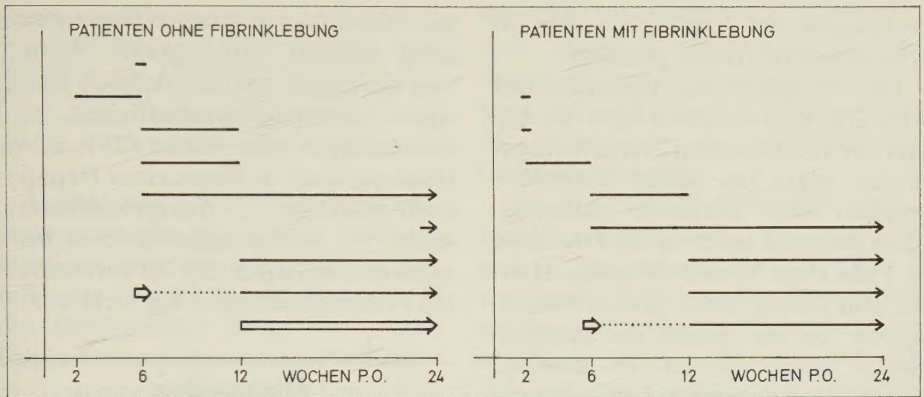


Abb. 2: Erstmaliges Auftreten und Dauer pathologischer Befunde im Radioimmunoassay. ⇨ HB<sub>s</sub>-AG positiv, → anti-HB<sub>s</sub> positiv.

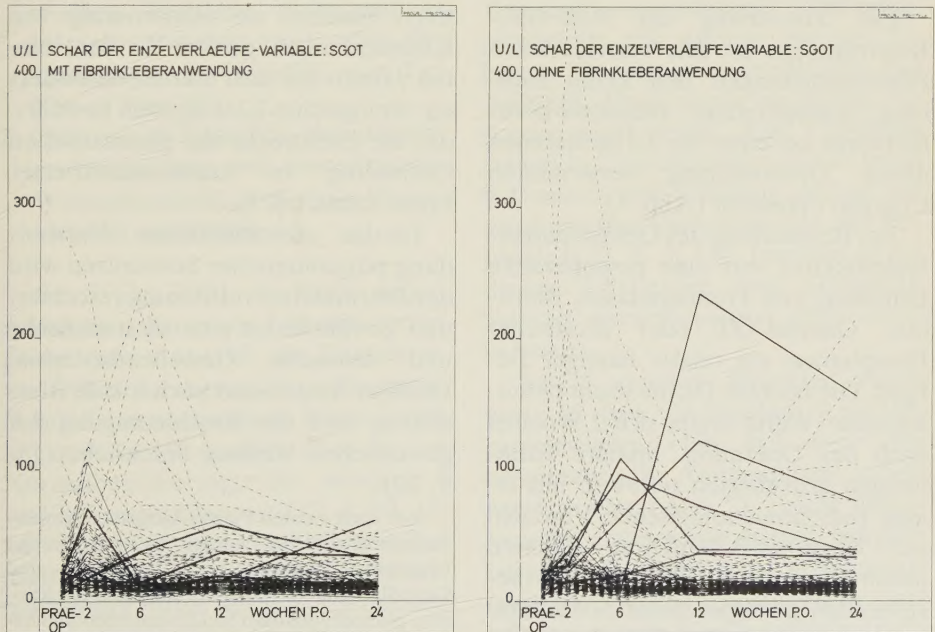


Abb. 3: SGOT für Patienten mit und ohne Fibrinklebung unter Darstellung der Einzelverläufe während der gesamten Beobachtungszeit. --- Patienten mit vorbestehendem anti-HB<sub>s</sub> bzw. postoperativ stets unauffälligem Befund im RIA. — Patienten mit kurzfristiger postoperativer Serokonversion (passive Antikörperübertragung). — Patienten mit Verdacht auf perioperative Hepatitis-B-Infektion.

de lediglich bei 2 Patienten ohne Fibrinkleberanwendung geäußert.

Die Aufgliederung postoperativer Anti-HB<sub>s</sub>-Konversionen nach der Anzahl der verabreichten Fremdblutkonserven zeigte bei beiden Patientengruppen eine Zunahme pathologischer Befunde auf etwa das Dreifache im Falle einer Blutübertragung. Hierbei liegt jedoch keine sichere Abhängigkeit von der Anzahl der transfundierten Blutkonserven vor. Darüber hinaus wurden auch bei zwei Patienten, bei denen weder Fibrinkleber noch Fremdblut angewandt worden war, pathologische Antikörper beobachtet (Abb. 6).

Die Zuordnung der Anti-HB<sub>s</sub>-Konversionen zu den verschiedenen Fibrinogenchargen ließ keine Häufung postoperativer Hepatitis-B-Infektionen bei einer der 10 im Rahmen dieser Untersuchung verwendeten Chargen erkennen (Abb. 7).

Bei Betrachtung des Gesamtpatientenkollektivs war eine postoperative Erhöhung von Transaminasen, Bilirubin, Gamma-GT oder alkalischer Phosphatase ein relativ häufiger Befund. Die höchste Dichte leicht pathologischer Werte ergibt sich 2 Wochen nach der Operation. Spätere Erhöhungen korrelierten teilweise mit einem radioimmunologischen Verdacht auf Hepatitis-B-Infektion, konnten ansonsten jedoch durchwegs fortbestehenden postoperativen Lokalkomplikationen bzw. der Grundkrankheit (Tumoren mit gesicherten Lebermetastasen, Gallenwegserkrankungen, Leberparenchymschäden) zugeordnet werden. Bei diesen Parametern zeig-

ten Patienten mit Fibrinkleberanwendung seltener pathologische Werte, was wesentlich auf eine deutlich niedrigere Komplikationshäufigkeit zurückzuführen sein dürfte (22). Eine Häufung nicht im Sinne einer Hepatitis-B-Infektion interpretierbarer, leicht- bis mäßig pathologischer Enzymwerte bei einer der 10 verwendeten Fibrinogenchargen lag nicht vor.

---

## Diskussion

---

Der Wunsch nach einer möglichst atraumatischen Gewebssynthese hat in verschiedenen Gebieten der operativen Medizin zur Anwendung von Klebetechniken geführt. In den letzten Jahren hat sich hierbei besonders ein biologisches Klebesystem bewährt, das die Endstrecke der plasmatischen Gerinnung in hochkonzentrierter Form imitiert (27).

Infolge ausschließlicher Verwendung physiologischer Substanzen wird der Fibrinkleber vollständig resorbiert und gewährleistet eine atraumatische und atoxische Geweheadaptation. Darüber hinaus sind auch lokale Blutstillung und die Beschleunigung der geweblichen Heilung beschrieben (1, 9, 22).

Bei einer breiten Palette klinischer Anwendungsmöglichkeiten wurden bislang günstige Ergebnisse berichtet bei: Blutstillung und Grezflächenabdichtung bei Nierenpolresektionen, parenchymatösen Sickerblutungen und hämophilen Patienten (9, 18, 26, 27), Nahtersatz bzw. Nahtergänzung bei mikrochirurgischen Nerven- und Gefäßanastomosen (12), Fixierung von Duraplastiken (20), Heilungsbeschleunigung bei Sehnennähten (19), Versorgung von Knochenzysten mit erheblicher Ein-

sparung von Eigenspongiosa (1), Absicherung von Anastomosen am Verdauungstrakt (22), Pleurodese bei Pneumothoraxpatienten (21, 29), Abdichtung von Gefäßprothesen (11) sowie Transplantatfixationen und Defektdeckungen, speziell im HNO-Bereich (9, 17).

Lokale oder systemische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet. Somit liegt die vermutlich einzige relevante Gefahr des Fibrinklebers in der theoretischen Möglichkeit einer Hepatitisübertragung. Die vorliegende Untersuchung sollte daher 2 Fragen klären:

1. Führt die breite Anwendung der Fibrinklebung bei allgemeinchirurgischen Operationen zu einer statistischen Zunahme postoperativer Hepatitis-B-Infektionen oder Erkrankungen an Hepatitis vom Typ Non A Non B?
2. Läßt sich im Einzelfall eine derartige Erkrankung mit ausreichender Wahrscheinlichkeit auf die Fibrinklebung zurückführen?

Bei 35 der 309 in die Studie aufgenommenen Patienten ließ sich bereits präoperativ Anti-HB<sub>s</sub> als Zeichen einer früher durchgemachten Hepatitis-B-Infektion nachweisen. Diese Quote liegt mit 11,3% deutlich über der der Normalbevölkerung, die zwischen 4 und 8% angegeben wird (7, 8, 10, 13, 16). Eine wichtige Ursache liegt sicher darin, daß über 30% unserer Patienten bereits früher stationär behandelt worden waren.

Bei den 274 präoperativ hinsichtlich einer durchgemachten Hepatitis B unauffälligen Patienten ließ sich postoperativ in 17 Fällen Hb<sub>s</sub>AG bzw.

Anti-HB<sub>s</sub> nachweisen. Die Häufigkeit einer derartigen Serokonversion liegt für Patienten mit und ohne Fibrinklebung mit 5,8% (8 von 139) bzw. 6,7% (9 von 135) in vergleichbaren Größenordnungen.

Bei 3 dieser 17 Patienten wurde Hb<sub>s</sub>AG nachgewiesen, zweimal 6, einmal 12 Wochen postoperativ. Bei 2 subklinisch verlaufenden Infektionen mit nur geringfügiger Transaminasenerhöhung (unter 100 U/l) war das HB<sub>s</sub>-Antigen bei der jeweils nächsten Kontrolluntersuchung wieder negativ; an seiner Stelle ließ sich jeweils Anti-HB<sub>s</sub> nachweisen. Im 3. Fall, der mit leichtem Ikterus und erheblicher Transaminasenerhöhung einherging, persistierte das Antigen von der 12. bis zur 24. postoperativen Woche. Die Anti-HB<sub>s</sub>-Phase wurde bei diesem Patienten nicht erfaßt. Alle 3 Verläufe stehen in Übereinstimmung mit Inkubationszeit und üblichem Ablauf der serologischen Parameter bei der Hepatitis B (2, 5, 7, 13). Insofern ist bei diesen 3 Patienten eine »Hospital-acquired Serumhepatitis« (25) anzunehmen.

Bei 4 weiteren Patienten wurde nach 12 bzw. 24 Wochen Anti-HB<sub>s</sub> nachgewiesen, ohne daß zuvor eine entsprechende Antigenphase erfaßt worden wäre (Abb. 2). Leicht pathologische Laborwerte hatten lediglich bei einer Patientin mit Choledochusrevision 2 Wochen postoperativ vorgelegen, waren hier jedoch eindeutig der stattgehabten Operation zuzuordnen. Ansonsten verliefen Transaminasen, Bilirubin und Gamma-GT bei diesen 4 Patienten durchwegs im

Normbereich. Dennoch ist auch bei diesen Patienten, jeweils 2 mit und ohne Fibrinklebung, eine subklinisch verlaufende, während des stationären Aufenthaltes aquirierte Infektion mit Hepatitis-B-Virus anzunehmen.

Jeweils 1 Patient jeder Gruppe wies von der 6. postoperativen Woche an für die gesamte Beobachtungsdauer Anti-HB<sub>s</sub> auf, ohne klinische Zeichen einer Hepatitis oder pathologische Laborwerte erkennen zu lassen. Beide Patienten hatten je 2 Konserven Blut erhalten, waren jedoch bereits auswärts stationär vorbehandelt worden, so daß die Frage des Infektionszeitpunktes offen bleiben muß.

Bei jeweils 4 weiteren Patienten jeder Gruppe trat das Anti-HB<sub>s</sub> früh-

zeitig postoperativ in Erscheinung, klang außerordentlich rasch wieder ab und war in der Regel weder von stärker pathologischen Laborparametern noch von einem klinischen Hepatitisverdacht begleitet. Alle Patienten hatten kurz vor Auftreten des Markers, zum Teil auch noch danach, Transfusionen erhalten. Es liegt daher der Verdacht nahe, daß es sich hier nicht um Hepatitis-B-Virus-Infektionen, sondern um passive Antikörperübertragungen durch die Bluttransfusion gehandelt hatte (28).

Unter Zugrundelegung dieser Würdigung wäre eine während des stationären Aufenthaltes durchgemachte Infektion mit Hepatitis-B-Virus bei 3 Patienten mit und 4 Patienten ohne

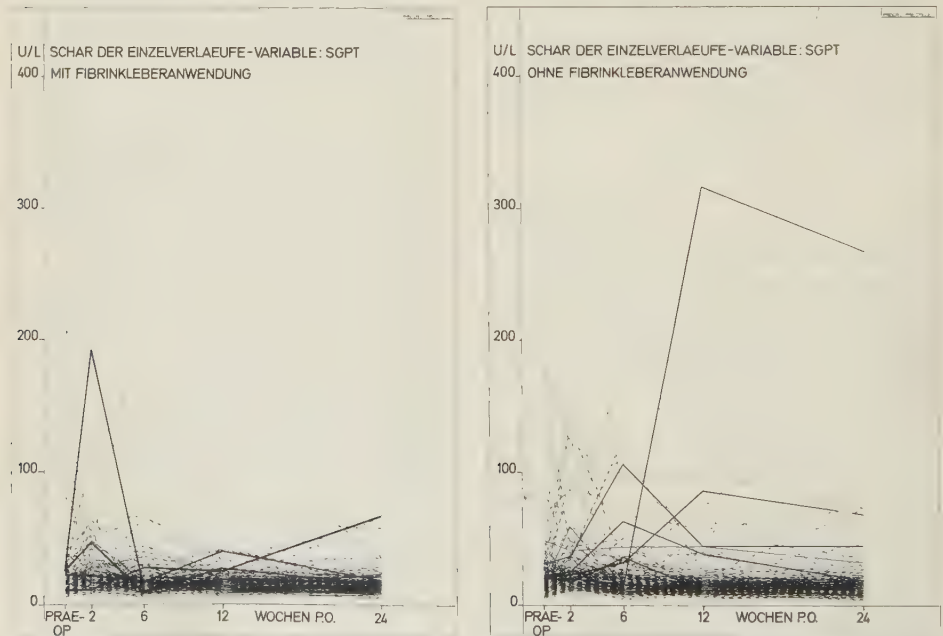


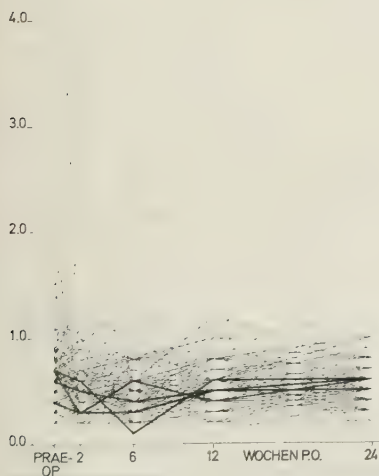
Abb. 4: SGPT für Patienten mit und ohne Fibrinklebung unter Darstellung der Einzelverläufe während der gesamten Beobachtungszeit. Patientenkennzeichnung wie in Abbildung 3.

Fibrinklebung wahrscheinlich, bei jeweils einem weiteren Patienten möglich. Dies entspräche einer Hepatitis-B-Infektionshäufigkeit von 2,9% mit bzw. 3,7% ohne Fibrinkleber. Auch die Risikoerhöhung durch Fremdblutverabreichung erscheint auf der Grundlage der o. gegebenen Beurteilung gering (Tab. 2). Dieser auch anderweitig beschriebene Befund (27) unterstreicht die Bedeutung nicht parenteraler Übertragungswege (2, 4, 5, 24), zumal auch bei 2 Patienten ohne Fibrinkleberanwendung und ohne Verabreichung von Blutkonserven oder Gerinnungsfaktoren postoperativ Anti-HB<sub>s</sub> im Sinne einer wahr-

scheinlichen Hepatitis-B-Infektion nachweisbar wurde (Abb. 6).

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit Fibrinkleberanwendung zeigt die Aufschlüsselung nach Fibrinogenchargen keine Kleberpräparation mit überproportionaler Anti-Hb<sub>s</sub>-Konversionshäufigkeit. Dies gilt vermehrt, wenn nur Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher Hepatitis-B-Virusinfektion berücksichtigt werden. Entsprechend der Beurteilung einer Transfusionshepatitis, die nur bei Erkrankungen mehrerer Empfänger konstatiert werden sollte (2) und der Tatsache, daß etwa bei Übertragung HB<sub>s</sub>-AG positiver Konserven in 74%

MG/  
DL SCHAR DER EINZELVERLÄUFE - VARIABLE: GES. BILIRUBIN  
50. MIT FIBRINKLEBERANWENDUNG



MG/  
DL SCHAR DER EINZELVERLÄUFE - VARIABLE: GES. BILIRUBIN  
50. OHNE FIBRINKLEBERANWENDUNG

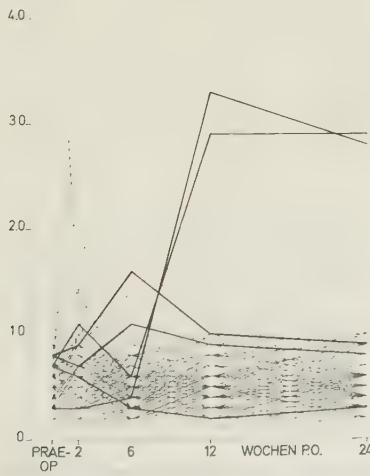


Abb. 5: Gesamtbilirubin für Patienten mit und ohne Fibrinklebung unter Darstellung der Einzelverläufe während der gesamten Beobachtungszeit. Patientenkennzeichnung wie in Abbildung 3.

der Fälle eine entsprechende serologische Immunantwort auftritt (2) darf daher unterstellt werden, daß die bei uns beobachteten radioimmunologischen Hepatitisverdachtsfälle nicht auf den Fibrinkleber zurückgeführt werden können.

Insbesondere in amerikanischen Arbeiten (3) wird zunehmend häufiger eine postoperative bzw. posttransfusionelle Hepatitis vom Typ Non A – Non B beschrieben. Diese Diagnose ist nur dann zu stellen, wenn bei klinischem Hepatitisverdacht oder anderweitig nicht erklärbarer Transaminasenerhöhung (3) weder der

Nachweis einer Hepatitis A noch einer Hepatitis B zu führen ist. In Deutschland liegt einerseits der Anteil derartiger Hepatitisfälle vom Typ Non A – Non B mit 23% sehr gering (14), andererseits scheint für ihr Auftreten eine Transfusion von untergeordneter Bedeutung, da nur in 10% der entsprechenden Fälle Blutübertragungen vorangegangen waren (15).

Im eigenen Patientengut liegen keine Fälle mit dringlichem Verdacht auf Hepatitis Non A – Non B vor. Einerseits wurde von den Hausärzten trotz Befragung nie der klinische Hepatitisverdacht gestellt, zum anderen er-

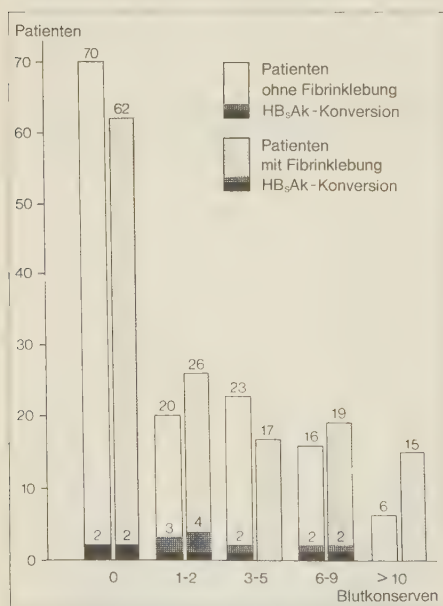


Abb. 6: Abhängigkeit postoperativer anti-HB<sub>s</sub>-Serokonversionen von der Anzahl verabreichter Fremdblutkonserven für Patienten mit und ohne Fibrinklebung. ■ Serokonversion durch Hepatitis-B-Infektion, ■ Serokonversion durch passive Antikörperübertragung.

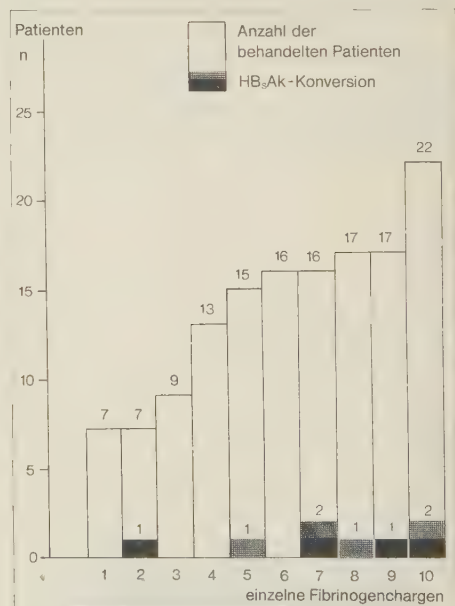


Abb. 7: Häufigkeit postoperativer anti-HB<sub>s</sub>-Serokonversionen bei den verschiedenen Fibrinklebchargen. Kennzeichnung wie in Abbildung 6.

**Tab. 2: Wertung postoperativer Hepatitis-B-Serokonversionen in Abhängigkeit von der Fremdblutgabe**

|                                                             | Patienten ohne<br>Fremdblut | Patienten mit<br>Fremdblut |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Anzahl der Patienten                                        | 140                         | 169                        |
| Präoperativ HB <sub>s</sub> AG/anti-HB <sub>s</sub> negativ | 132                         | 142                        |
| Postoperativ Hepatitis-B-Serokonversion                     | 4=3,0%                      | 13=9,1%                    |
| Hepatitis-B-Virusinfektion                                  | 4=3,0%                      | 5=3,5%                     |
| passive AK-Übertragung                                      | —                           | 8=5,6%                     |

reichte keiner der Patienten Transaminasenwerte oberhalb des in den entsprechenden Arbeiten genannten Grenzwertes von 200 U/l (14). Darüber hinaus konnten leichte und mäßiggradige postoperative Erhöhungen der Leberwerte bei allen entsprechenden Patienten persistierenden postoperativen Störungen oder der Grundkrankheit, etwa vorhandenen Lebermetastasen, zugeordnet werden. Ohnehin erscheint es außerordentlich schwierig, gerade bei kompliziertem postoperativem Verlauf toxische Hepatosen gegenüber einer Hepatitis Non A – Non B abzugrenzen. So konnten wir 1970 anhand histologischer Untersuchungen zeigen, daß mäßigen postoperativen Transaminasenerhöhungen meist keine echte Hepatitis, sondern eine Fettleber mit passagerem Enzymanstieg zugrunde lag (23).

Für die spezielle Frage einer durch den Fibrinkleber induzierten Hepatitis Non A – Non B ist von zusätzlicher Bedeutung, daß bei keiner der im Rahmen dieser Untersuchung angewandten Chargen eine Häufung derartiger leicht bis mäßig pathologischer Enzymwerte feststellbar war.

**Aufgrund unserer Untersuchungen ist folgendes festzustellen:**

- 1. Eine erhöhte Hepatitis-B-Inzidenz bei Fibrinkleberanwendung im Rahmen allgemeinchirurgischer Operationen liegt nicht vor.**
- Auch bei Patienten ohne Verabreichung von Fremdblutkonserven oder Gerinnungspräparaten besteht kein Unterschied bezüglich der Anti-HB<sub>s</sub>-Konversionshäufigkeit.
- Bei keiner der verwendeten Fibrinogenchargen liegt eine Häufung von Hepatitis-B-Verdachtsfällen und somit ein Anhalt für fibrinkleberinduzierte Hepatitis-B-Infektionen vor.
- Ebenso liegt bei keiner der verwendeten Fibrinogenchargen eine Häufung nicht im Sinne einer Hepatitis B interpretierbarer leicht bis mäßig pathologischer Transaminasenwerte vor.
- Dringliche Hinweise für das postoperative Auftreten einer Hepatitis Non A – Non B ergeben sich weder bei Patienten mit noch bei Patienten ohne Fibrinkleberanwendung.

---

## Zusammenfassung

---

155 Patienten mit und 154 Patienten ohne Anwendung der Fibrinklebung wurden während der ersten 6 Monate nach allgemein chirurgischen Operationen hinsichtlich einer Virus-Hepatitis vom Typ B bzw. Non A – Non B klinisch, biochemisch und durch radioimmunologische Bestimmung des HB<sub>s</sub>-AG und Anti-HB<sub>s</sub> überwacht. Beide Gruppen waren hinsichtlich Altersverteilung, Geschlecht, Größe des operativen Eingriffes, stationäre Beobachtungsdauer und Verabreichung von Fremdblutkonserven vergleichbar. Bei 2,9% der Patienten mit Fibrinklebung und 3,7% der Patienten ohne Fibrinklebung lag eine perioperativ durchgemachte Infektion mit Hepatitis-B-Virus vor. Bei 4 weiteren Patienten jeder Gruppe ließ sich lediglich frühpostoperativ kurzfristig Anti-Hb<sub>s</sub> nachweisen, wobei weder stärker pathologische Laborparameter noch ein klinischer Hepatitisverdacht vorlagen. Hier dürfte es sich um transfusionsbedingte passive Antikörperübertragungen gehandelt haben. Ähnlich wie die Anwendung des Fibrinklebers blieben auch Tatsache und Menge verabreichten Fremdblutes ohne Einfluß auf die Hepatitis-B-Infektionshäufigkeit. Daß derartige Infektionen auch bei Patienten ohne Anwendung irgendwelcher Hämoderivate oder Blutkonserven vorlagen, unterstreicht die Bedeutung anderer Infektionswege. Bei keiner der 10 verwendeten Fibrinkleberchargen lag eine Häufung von Hepatitisfällen vor.

Die beobachteten 4 Infektionsfälle in dieser Gruppe sind daher mit überwiegender Wahrscheinlichkeit nicht auf die Fibrinklebung zurückzuführen. Hinweise für das postoperative Auftreten einer Hepatitis vom Typ Non A – Non B lagen im gesamten Patientengut nicht mit ausreichender Wahrscheinlichkeit vor.

### Literatur

- (1) Bösch, P., F. Braun, H. P. Spängler: Arch. orthop. Unfall-Chir. **90**: 63–75 (1977). –
- (2) Busch, H., B. von Eisenhart-Rothe, U. K. Sasse: Infusionsther. **1**: 633–643 (1973/74). –
- (3) Conrad, M. E., R. G. Knodell, E. L. Bradley, E. P. Flannery: Transfusion **17**: 579–585 (1977). –
- (4) Deinhardt, F., G. G. Frösner: Internist (Berl.) **18**: 188–194 (1977). –
- (5) Deinhardt, F.: Klinikarzt **8**: 281–292 (1979). –
- (6) Frösner, G.: Internist (Berl.) **17**: 256–257 (1976). –
- (7) Frösner, G., H. Haas: Ärztl. Lab. **23**: 419–424 (1977). –
- (8) Frösner, G. G., H. Englert, U. Sugg, W. Schneider: Forschungsergeb. der Transfusionsmed. & Immunhämatol., **3**: 149–155 (1976). –
- (9) Gastpar, H., E. R. Kastenbauer, A. A. Behbehani: Laryng. Rhinol. **58**: 389–399 (1979). –
- (10) Gerlich, W.: Diagnostik **10**: 445–449 (1977). –
- (11) Horatz, K., V. Tilsner, G. Rodewald: Anwendung eines Fibrinklebers zur Verhinderung von Blutungskomplikationen nach Operation thorakaler Aneurysmen. In: Schimpf, Kl. (Hrsg.): Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber. Schattauer, Stuttgart–New York 1980. –
- (12) Kletter, G., H. Matras, H. P. Dinges: Wien. klin. Wschr. **90**: 415–419 (1978). –
- (13) Maier, K. P., W. Gerok: Int. Welt **1**: 177–183 (1978). –
- (14) Müller, R., H. Willers, K. W. Knoke, S. Sipos, W. Höpken: Dtsch. med. Wschr. **104**: 1471–1474 (1979). –
- (15) Müller, R., H. Willers, H. Deicher, H. Höpken: Forschungsergeb. der Transfusionsmed. & Immunhämatol. **5**: 395–413 (1978). –
- (16) Mullis, Ch. H., P. J. Grob: Schweiz. med. Wschr. **104**: 1053–1060 (1974). –
- (17) Panis, R., T. Haid, J. Scheele: Laryng. Rhinol. **58**: 400–403 (1979). –
- (18) Rauchenwald K., K. Henning, H. Urlesberger: Fibrinklebung bei der Nierenteilresektion. Vor-

trag anlässlich der Norditalienischen Urologenvereinigung in Triest, 10. 6.–11. 6. 1977. – (19) Rupp, G., A. Stemberger: *Med. Welt* **29**: 796–798 (1978). – (20) Scheele, J., St. Kunze, W. Huk, B. Scheele: Plastischer Verschluss frontobasaler Liquoristeln unter Verwendung von Fibrinkleber. Kongreßbericht der 18. Tagung der Österr. Ges. f. Chirurgie, Graz 19. 5.–21. 5. 1977. – (21) Scheele, J., E. Mühe, F. Wopfner: *Chirurg* **49**: 236–243 (1978). – (22) Scheele, J., J. Herzog, E. Mühe: *Zbl. Chir.* **103**: 1325–1336 (1978). – (23) Schrick, K. Th., W. Ryba: *Fortschr. Med.* **88**: 1371–1376 (1970). – (24) Schrick, K. Th., H. Suszner: *Diagnostik* **4**: 335–338 (1971). – (25) Schrick, K. Th., H. Jeltsch: *Revision Forschungser-*

*gebn. der Transfusionsmed. und Immunhämatol.* **3**: 115–118. – (26) Siegle, M., G. Blümel, A. Stemberger, H.-M. Fritsche, S. Haas: *Zahnärztl. Mitt.* **1978**: 993–995. – (27) Spängler H. P. jr., J. Holle, F. Braun: *Wien. klin. Wschr.* **85**: 827–829 (1973). – (28) Sugg, U., G. G. Frösner, W. Schneider, R. Stunkat: *Klin. Wschr.* **54**: 1133–1136 (1976). – (29) Viereck, H.-J., J. Buchwald: Thorakoskopische Fibrinklebung zur Behandlung des idiopathischen Spontanpneumothorax. Manuskript, Fortbildungsveranstaltung (1979) d. Chir. Univ.-Klinik Frankfurt.

(Anschrift f. d. Verff.: Dr. J. Scheele, Chir. Univ.-Klinik mit Poliklinik, Maximiliansplatz, D-8520 Erlangen.)



LEBENS LAUF:

Am 7. 4. 1942 wurde ich, Ralf-Detlef GOY, als erster Sohn des praktischen Arztes Gerhard Goy und seiner Ehefrau Gerda Goy, geb. Tschischke in Landeshut/Schlesien geboren.

Von 1949 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Lüttau und Lauenburg/Schleswig-Holstein.

1954 bis 1961 Besuch des Gymnasiums in Geestacht.

1961 bis 1964 Internatsgymnasium Schloß Plön, Mai 1964 Abitur.

Von April 1964 bis März 1965 Bundeswehrdienst.

Ab 1965 Medizin Studium und Sozialwissenschaft an der Universität Erlangen und Hamburg.

Mai 1974 Examen der Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Von April 1974 bis April 1975 Medizinalassistent an den Städt. Krankenanstalten Nürnberg.

Ab 1975 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Neumarkt/Oberpfalz.

Ab 1976 Assistenzarzt am Ev. Kaiser-Wilhelm-Krankenhaus Duisburg-Meiderich, Chir. Abteilung.

Ralf Goy

